

Zusammenfassung.

1. Die Gewichtszunahme der hypertrophischen Nebenniere der Ammoniakkaninchen ist die Folge der Vermehrung der Trockensubstanz und des Wassergehaltes. Die Trockensubstanz im Verhältnis stärker vermehrt als der Wassergehalt. Die Vermehrung der Trockensubstanz der Nebennieren ist in erster Linie auf die Vermehrung des Fett- und Cholesteringehaltes zurückzuführen. Der Fettgehalt der hypertrophischen Nebennieren ist etwa 4,5mal, der Cholesteringehalt etwa 6,5mal größer als bei normalen Tieren.

2. Durch die chemische Untersuchung erfahren demnach die Ergebnisse sowohl der histologischen wie auch der Untersuchung im polarisierten Licht, eine zahlenmäßige Bestätigung, in dem Sinne, dass in der NNR der Ammoniaktiere eine Vermehrung des Fett- und Cholesteringehaltes stattfindet.

4. Blutdruck der Kaninchen mit hypertrophischer Nebenniere.

Nach dem bisher Gesagten muß man sich fragen, welche Wirkung die durch Ammoniakbehandlung erzielte hochgradige NNR-Hypertrophie auf die Funktion des Organs ausübt. Aus der menschlichen Pathologie ist bekannt, daß die Hypertrophie der NNR u.a. auch mit der Erhöhung des Blutdruckes einhergeht (z.B. bei der Nebennierenform des Hirsutismus). Nach RÉGNIER und SIMONNET kann man bekanntlich mit dem Extrakt der NNR auch experimentell eine Blutdruckerhöhung erzielen. GERLEI behandelte Versuchstiere lange Zeit hindurch mit Thyroxin und erreichte dadurch eine Vergrößerung der Nebennieren; zugleich stellte sich Erhöhung des Blutdruckes ein, woraus GERLEI auf die gesteigerte Funktion der Nebenniere schloß.

In Anbetracht dieser Tatsachen untersuchten wir den *Blutdruck* der Ammoniaktiere mehrere Monate hindurch systematisch, um auf diese Weise die Funktion der NNR zu überprüfen. Der Blutdruck wurde mit dem Gerät nach GRANT und ROTSCILD an der Zentralarterie des Kaninchenohres bestimmt. Systematisch wurde der Blutdruck bei 10 Kaninchen gemessen, bei weiteren 5 Tieren erst nach längerer Behandlung und nur einigemale. Bei den 10 Kaninchen betrug der Blutdruck von der Behandlung — auf Grund wiederholter Bestimmungen — 60—74 Hg/mm. Bei einzelnen Tieren fanden sich Schwankungen von 6—10 Hg/mm. Die Angaben im Schrifttum über den Blutdruck gesunder Kaninchen gehen stark auseinander. Die bekanntesten Ergebnisse sind folgende: GRANT und ROTSCILD 79—90, KOCH und KOLLER 95 im Durchschnitt, BEHRENS (an der Carotis) 90, (am Ohr) 40, KURAYA (Ohr) 35—40 und GERLEI (Ohr) 68—88 Hg/mm. Diese großen Unterschiede mahnen bei der Bewertung des Blutdruckes der Kaninchen zu größter Vorsicht. Um einheitliche Werte zu erhalten, ist es notwendig stets dasselbe Gerät zu benutzen und für den gebrauchsfähigen Zustand desselben zu sorgen. Manche Forscher halten die Denervierung der Ohrmuschel für notwendig; wir erhielten auch ohne diesen Eingriff recht verlässliche Ergebnisse.

Aus den Untersuchungen mehrerer Forscher (siehe bei TRENDELENBURG in Handbuch von HEFFTER) ist seit langem bekannt, daß der Blutdruck der Kaninchen nach der i.v. Injektion von Ammoniumsalzen (etwa 15 mg NH_4 je kg) zunächst stark sinkt, wobei sich der Puls nach der anfänglichen Beschleunigung wesentlich verlangsamt. In wenigen Sekunden kommt es jedoch bei unverändert verlangsamt Pulse unter wellenförmigen Blutdruckschwankungen zu einem Anstieg des Blutdrucks über den Normalwert (EDMUNDS, LANGE, FUNKE und DEAHNA). Die Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung soll nach FORMÁNEK in erster Linie auf Reizung des Vaguszentrums beruhen, denn nach der beiderseitigen Durchtrennung des Vagus bleiben beide Erscheinungen aus, oder es kommt nur zu einer geringen Blutdrucksenkung ohne Verlangsamung des Pulses. EDMUNDS konnte hingegen zeigen, daß die durch Ammoniak erzeugte Blutdrucksenkung durch Atropin- oder Nikotininjektionen (Vaguslähmung) nicht beeinflusst werde, was also gegen die Rolle des Vagus spräche. Da sich die aus den Venen der verschiedenen Organe ausströmende Blutmenge anlässlich der Ammoniakblutdrucksenkung nicht vermehrt, schreibt FORMÁNEK den Blutgefäßen bei der sich infolge der Vagotonie einstellenden mäßigen Blutdrucksenkung keine besondere Rolle zu und nimmt vielmehr eine direkte hemmende Wirkung auf die Herzmuskulatur an. Im Gegensatz zu dieser Auffassung steht der Befund EDMUNDS', der während der Blutdrucksenkung die Erweiterung der Splanchnikusgefäße beobachten konnte. Die sich auf Ammoniak einstellende Blutdruckerhöhung soll nach VON DER HELM sogar das Vierfache des Anfangswertes erreichen und nach der Vagusausschaltung noch höhere Grade annehmen können. Das Steigen des Blutdruckes ist nach LANGE von der Krampfwirkung des Ammoniaks unabhängig, da es auch am kurarisierten Tier eintritt. Der Blutdruckanstieg scheint nach dem Stand unseres heutigen Wissens von mehreren Faktoren abzuhängen. Man nimmt unter anderem an, daß das vasomotorische Zentrum im verlängerten Mark auf die Einwirkung des Ammoniaks in einen gesteigerten Reizzustand gerät, was LANGE und FORMÁNEK dadurch als erwiesen sehen, daß nach Ausschaltung des vasomotorischen Zentrums die blutdrucksteigernde Wirkung des Ammoniaks schwächer wird. Durch die Ausschaltung des vasomotorischen Zentrums im verlängerten Mark wird jedoch der Blutdruckanstieg nicht vollkommen unterbunden. Das Steigen des Blutdruckes bleibt nur dann vollkommen oder fast vollkommen aus, wenn zugleich auch das Gefäßzentrum des Rückenmarks — das durch Ammoniak offenbar ebenfalls gereizt wird — zerstört worden ist. Setzt man (nach FRÖLICH und MORITA) das freigelegte Gehirn und Rückenmark des Frosches der Wirkung des Ammoniakgases aus, so kommt es auf dem Gebiete der Splanchnici zu einer starken Gefäßverengung.

Nach dem Aufhören der Pulsverlangsamung, oder noch mehr nach vorhergegangener Atropininjektion, konnte man auf dem Höhepunkt der Blutdruckerhöhung die Beschleunigung des Pulses beobachten. Diese ist aber geringer oder bleibt ganz aus, wenn vorher das Halsmark zerstört oder das Ganglion stellatum entfernt wurde. Diese Erscheinung beruht demnach in der Hauptsache auf

Reizung des Akzeleratorenzentrums, dessen Effekt sich infolge der direkten Wirkung auf das Herz verstärkt (FORMÁNEK). Man konnte beobachten, daß alle diese Erscheinungen bei Anwendung einer nicht tödlichen Ammoniakmenge in wenigen Minuten ablaufen. Nach geringeren Mengen von Ammoniumsalzen (z. M. 10 mg/kg Ammoniumkarbonat bei Kaninchen) bleibt die anfängliche Blutdrucksenkung aus und es stellt sich sofort eine geringere Blutdruckerhöhung ein (BACKMANN, MENEGUZZI). Nach HYDE wird der Blutdruck des Rochens durch eine geringe Menge Salmiak erhöht, durch eine große Menge vermindert. Nach MAGNUS werden die Gefäße der isolierten Katzenlunge durch ammoniakhaltiges Blut erweitert. Nach Einatmen konzentrierten Ammoniakgases wurde ebenfalls Verlangsamung des Pulses und Erhöhung des Blutdruckes — neben der gleichzeitigen Verengung der Blutgefäße — beobachtet.

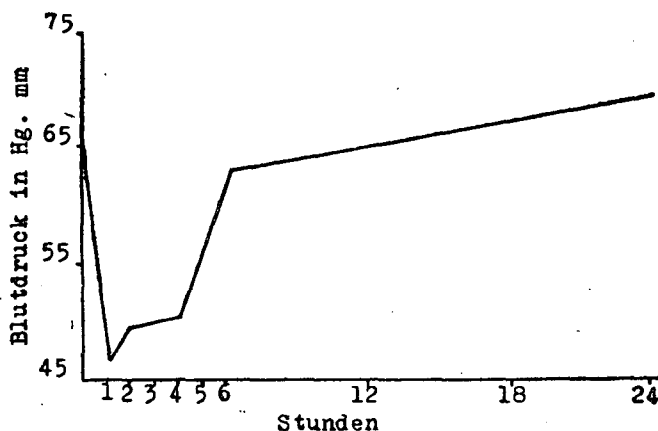


Abb. 6. Blutdrucksenkung zu Beginn des Versuches unmittelbar nach der peroralen Verabreichung von 50 ccm NH_4OH . Ansteigen des Blutdruckes bis zum Anfangswert in etwa 6 Stunden.

Alle diese Feststellungen beziehen sich auf i. v. verabreichte Ammoniumsalze oder eingeatmetes Ammoniakgas. Wir konnten aber im Schrifttum keinerlei Anhaltspunkte dafür finden, ob der Blutdruck auch durch das in den Magen gebrachte NH_4OH in ähnlicher Weise beeinflusst werde. Unsere Versuche unterscheiden sich demnach von den bisher erwähnten nicht nur durch die chemische Form des verabreichten Ammoniaks oder die Art der Verabreichung, sondern auch dadurch, daß wir statt der Wirkung einer einmaligen Dosis, die Wirkung lange Zeit verabfolgter, allmählich ansteigender, verhältnismäßig großer Dosen verfolgen konnten. Damit wurde erreicht, daß der Organismus der Versuchstiere wiederholt und lange Zeit hindurch unter Ammoniakwirkung stand, da Ammoniak aus dem Magen-Darmtrakt — im Gegensatz zur intravenösen Einverleibung — langsamer in den Blutkreislauf gelangt.

Im Laufe unserer Untersuchungen trat nach den ersten Ammoniakgaben stets eine Blutdrucksenkung geringeren oder höheren

Grades auf. Diese anfängliche Blutdrucksenkung erreichte bei den einzelnen Tieren verschiedene Grade und betrug durchschnittlich 20—30 Hg/mm; sie trat 5—10 Min. nach der ersten Ammoniakdosis auf; war in 2 Stunden noch in jedem Fall, in schweren Fällen (größere Dosis) auch noch 4—5 Stunden nach der Vergiftung nachweisbar und hörte erst in 6—7 Stunden vollkommen auf. Eine anfängliche Blutdruckerhöhung konnten wir — im Gegensatz zu anderen Ergebnissen — bei unserer Versuchseinrichtung niemals beobachten. Die Tatsache, daß wir zu Beginn der Vergiftung stets nur eine Senkung des Blutdruckes fanden, ist offenbar damit zu erklären, daß wir stets mit größeren Ammoniakmengen arbeiteten, als die anderen Forscher, die eine anfängliche Erhöhung des Blutdruckes feststellten. Dieses stimmt vollkommen mit der Beobachtung HYDES überein: wie oben erwähnt, konnte er bei Rochen durch große Salmiakmengen Blutdrucksenkung, durch geringe Mengen Blutdruckerhöhung hervorrufen. In bezug auf die Ursache der durch Ammoniak bewirkten Blutdrucksenkung schließen wir uns der Auffassung EDMUNDS' an, der die Ursache in der Erweiterung der Splanchnikusgefäße sieht; bei der Obduktion zahlreicher, an akuter Ammoniakvergiftung verendeter Kaninchen fanden auch wir stets hochgradige Hyperämie der Bauchhöhle. Diese kann allerdings auch mit der im Magen ausgeübten örtlichen Wirkung zusammenhängen.

Die erwähnte Erscheinung steht auch im vollen Einklang mit der Feststellung von MAGNUS, wonach das Ammoniakion auf die Gefäße überlebender Organe erweiternd wirkt. Nachdem 1—2 Wochen hindurch Ammoniak verabfolgt worden war, konnten wir beobachten, daß die Blutdrucksenkung verhältnismäßig rascher aufhörte als zu Beginn der Versuchsreihe. Später nahm auch der Grad der Blutdrucksenkung ab, so daß sie bei fortgeschrittenen Versuchen kaum 8—15 Hg/mm betrug und in 1—2 Stunden zu den Anfangswerten zurückkehrte. Es hatte den Anschein, daß die Tiere sich an Ammoniak gewöhnt hatten und nun schwächer als zu Beginn des Versuches reagierten. Nach der Erhöhung der Dosis wurde die Blutdrucksenkung wieder ausgeprägter (20—30 Hg/mm), wurde aber die Verabreichung des Ammoniaks — nunmehr in der größeren Dosis — weiter fortgesetzt, so kam es in 2—3 Wochen abermals zu derselben Erscheinung. Nach der 2—3 Monate lang anhaltenden Ammoniakverabreichung konnten wir bei einigen Kaninchen folgendes feststellen: 6—8 Stunden nachdem die anfängliche Blutdrucksenkung aufgehört hatte, stieg der Blutdruck über den Anfangswert, mitunter auch erst am nächsten Tage. Diese Blutdruckerhöhung betrug anfangs 10—20 Hg/mm, nach der Behandlung von mehreren (6—8 Monaten) höchstens 30 Hg/mm. Unter den 10 systematisch untersuchten Kaninchen fanden wir in 8 Fällen eine 10—30 Hg/mm betragende Blutdruckerhöhung der beschriebenen Art und nur in 2 Fällen blieb der Blutdruck unverändert. Zu betonen ist, daß in den 8 Fällen der Blutdruck niemals 95 Hg/mm überstieg. Bei 2 — von den 8 — Kaninchen war der Anfangswert von 62 bzw. 65 Hg/mm nach der 7 Monate dauernden Ammoniakbehandlung auf 90 Hg/mm gestiegen und blieb etwa 2 Monate hindurch bis zur Tötung des Tieres nahezu unverändert auf dieser Höhe. Das Gewicht der beiden Nebennieren betrug bei diesen 8 Kaninchen: 74, 79,

80, 88, 102, 107, 108 und 134 cg, sie waren demnach stets schwerer als normalerweise. Auch in den beiden Fällen, wo es nicht zur Erhöhung des Blutdruckes gekommen war, betrug das Gewicht der Nebennieren 80 und 87 cg, war also hier erhöht. Das eine dieser beiden letzteren Tiere verendete am 29. Tag der Versuchsreihe, nachdem wiederholt Krämpfe mit Bewußtlosigkeit aufgetreten waren, von denen es sich stets wieder erholt hatte, was für die entsprechende Intensität der Vergiftung spricht. Das zweite Tier blieb 8,5 Monate von Beginn des Versuches an am Leben. Während dieser Zeit war es zwar niemals zur Erhöhung des Blutdruckes gekommen, dieser sank aber auch niemals stärker als 10 Hg/mm u. zw. von 70 auf 60 Hg/mm. Zu erwähnen ist noch, daß auch bei jenen Kaninchen, bei denen sich Blutdruckerhöhung eingestellt hatte, in der letzten Zeit der Behandlung mitunter nach den einzelnen Ammoniakgaben eine geringere Blutdrucksenkung zu beobachten war. Es kam dabei zu Senkungen von 80–95 Hg/mm auf 60–70 Hg/mm. In 2 Fällen sank der Blutdruck allmählich von 82 bzw. 87 Hg/mm auf 40 bzw. 50 Hg/mm in den Wochen vor dem Tode. Das Gewicht der Nebenniere dieser beiden Tiere betrug 79 bzw. 88 cg; in der NNR fanden sich Anzeichen einer stärkeren Zerstörung. Das Verhalten des Blutdruckes ist aus den Abbildungen 6 und 7 zu ersehen.

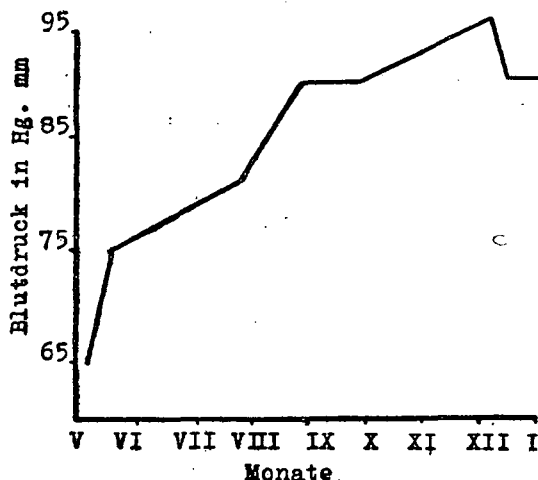


Abb 7. Verlauf der Blutdruckerhöhung während der 9,5 Monate dauernden Behandlung mit NH_4OH ; 106-mal je 50–80 cmm der $\frac{1}{2}$ %-igen Lösung. Gewicht beider Nebennieren zusammen 80 cg.

Unsere Blutdruckmessungen zeigen demnach, daß auf die Einwirkung einer peroral verabreichten, verhältnismäßig großen Menge von NH_4OH der Blutdruck anfangs stets sinkt und niemals über den Normalwert steigt. Parallel mit der Gewöhnung an das Gift nimmt diese anfängliche Blutdrucksenkung allmählich ab, bzw. hält sie kürzere Zeit an, um mit der neuerlichen Erhöhung der verabreichten Giftmenge wieder deutlicher in Erscheinung zu treten und länger bestehen zu bleiben. Nach der mehrere Monate hindurch fortgesetzten Ammoniakvergiftung steigt der Blutdruck um 10–30

Hg/mm über den Anfangswert. Nach der neuerlichen Erhöhung der Dosis kommt es auch jetzt wieder zu einer geringeren oder stärkeren Senkung — 10—35 Hg/mm — des Blutdruckes, die aber meistens kürzere Zeit anhält, als zu Beginn des Versuches; hierauf setzt eine neuerliche Erhöhung desselben ein.

Wie oben erwähnt, konnte EDMUNDS nach der i. v. Verabreichung von Ammoniumsalzen bei den Versuchstieren zur Zeit der Blutdrucksenkung die Erweiterung der Gefäße des Splanchnikusgebietes beobachten. Bei den an akuter Ammoniakvergiftung verendeten Kaninchen fanden auch wir stets eine hochgradige Hyperämie in der Bauchhöhle; durch diese Erscheinung wird die anfängliche Blutdrucksenkung — gewisser Fälle — genügend erklärt. Da wir im Vergleich zu anderen Forschern (15 mg/kg) bedeutend größere Ammoniakmengen (etwa 100 mg/kg und noch mehr) verwendet hatten, war natürlich anfangs die Wirkung desselben auch stärker und hielt länger an. Für die sich im weiteren Verlauf der chronischen Vergiftung einstellende Blutdruckerhöhung kann eine Erklärung in verschiedener Richtung gesucht werden. BALÓ stellte fest, daß bei Kaninchen infolge der chronischen Ammoniakvergiftung eine Arteriosklerose vom Adrenalintypus auftreten kann. Was die Blutdruckerhöhung anbelangt, darf man annehmen, daß die Hypertrophie der NNR einen Einfluß auf die Adrenalinbildung ausübe. Der Umstand, daß in den Fällen mit terminaler Blutdrucksenkung in der NNR histologisch stets eine hochgradige Zerstörung (nekrotische Herde, Narben usw.) nachzuweisen war, weist darauf hin, daß die Funktion der NNR bei der Erhaltung des Blutdruckes eine wichtige Rolle spiele. Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht ferner auch noch die Tatsache, daß bei den Kaninchen, deren Blutdruck stets erhöht geblieben war, in den Nebennieren niemals tiefgreifende Veränderungen wurden.

Zusammenfassung.

1. Auf die verabreichten NH_4OH -Mengen kam es unmittelbar nach der Vergiftung anfangs stets zur Blutdrucksenkung. Diese Senkung dauerte anfangs 2—6 Stunden und betrug 20—30 Hg/mm. Im weiteren Verlauf der Behandlung erreichte die Blutdrucksenkung allmählich geringere Grade und hielt kürzere Zeit an. Nach der Erhöhung der Ammoniakdosis wurde die Senkung wieder ausgeprägter und dauerte länger. Nach der einige Monate dauernden Behandlung hörte die anfängliche Senkung des Blutdruckes auf, es stellte sich eine Erhöhung ein und der Blutdruck verblieb ständig 10—30 Hg/mm über dem Ausgangswert. In einzelnen Fällen sank der Blutdruck nach mehrmonatlicher Behandlung allmählich unter den Anfangswert (z. B. auf 40 Hg/mm), schließlich verendeten diese Tiere nach der mehrere Wochen anhaltenden Blutdrucksenkung.

2. In den Nebennieren der unter den Erscheinungen der Blutdrucksenkung verendeten Tiere sind ausgebreitete Zerstörungen (Nekrosen, Narben usw.) nachzuweisen. In den Nebennieren jener Tiere hingegen, bei denen der Blutdruck stets erhöht geblieben war, waren derartige Zerstörungen niemals nachzuweisen.

3. Die anfängliche Blutdrucksenkung ist in Übereinstimmung mit EDMUNDS auf die im Gebiete der Splanchnici auftretende

Hyperämie zurückzuführen. Die später auftretende und bleibende Blutdruckerhöhung läßt sich mit der *Hyperfunktion*, die prämortale dauernde Blutdrucksenkung mit der *Hypofunktion der Nebennieren* erklären.

5. Änderung des Körpergewichtes der Kaninchen mit hypertrophischer Nebenniere.

Im Laufe der protrahierten NH_4OH -Behandlung wurde das Körpergewicht der Versuchstiere wöchentlich geprüft. Das Körpergewicht der meisten Kaninchen sank zu Beginn des Versuches 2—3 Wochen hindurch in stärkerem oder geringerem Maße, um sich in den folgenden Wochen oder Monaten allmählich zu erhöhen; erst wenige Wochen vor dem Tode kam es wieder zu einer Senkung. Eine stärkere Gewichtssenkung war zu Beginn des Versuches nur

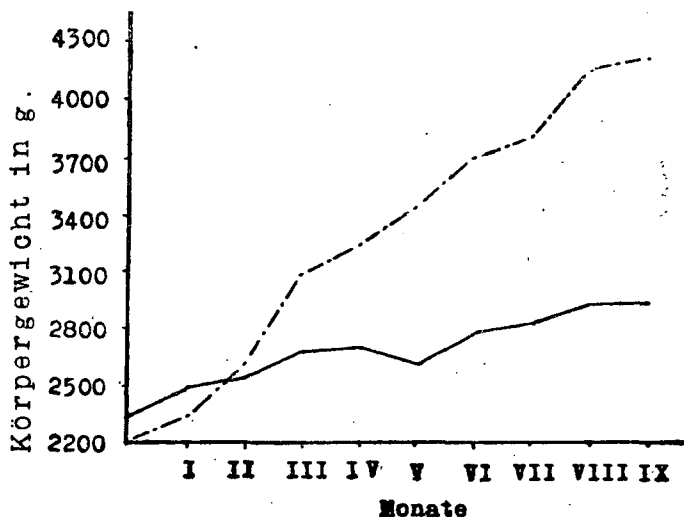


Abb. 8: — — — : = Zunahme des Körpergewichtes des Kaninchens bei dauernder aber mäßiger NH_4OH -Behandlung. Während der 9 Monate langen Behandlung erhielt das Tier in jedem zweiten Monat um 10 ccm steigenden Mengen und eingeschalteten Zwischenpausen jeden zweiten Tag 50—80 ccm der 0,5% NH_4OH -Lösung durch die Magensonde; insgesamt 106-mal. In 9 Monaten vermehrte sich das Körpergewicht des Tieres insgesamt um 2000 g. Tötung des Tieres durch Luftembolie. Gewicht beider Nebennieren 102 cg; die Rinde der Nebennieren ist sehr lipoidreich; in der Zona reticularis bloß wenige kleine nekrotische Herde. Beträchtliche Vermehrung des abdominalen und subkutanen Fettgewebes (1200 g).

: — : = Erhöhung des Körpergewichtes des unbehandelten Kontrollkaninchens gleichen Anfangsgewichts bei sonst gleicher Nahrung. Gesamtgewichtszunahme 650 g. Gewicht beider Nebennieren 36 cg; die Rinde enthält mäßig viel Lipoid (subkutanen und abdominales Fettgewebe zusammen 220 g).